



# 岐阜大学機関リポジトリ

## Gifu University Institutional Repository

Title	Preventive Effect of Erythropoietin on Cardiac Dysfunction in Doxorubicin-induced Cardiomyopathy( 内容の要旨(Summary) )
Author(s)	李, 龍虎
Report No.(Doctoral Degree)	博士（再生医科学）甲 第654号
Issue Date	2006-03-25
Type	博士論文
Version	
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/14451">http://hdl.handle.net/20.500.12099/14451</a>

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名(本籍)	李 龍 虎 (中華人民共和国)
学位の種類	博士(再生医科学)
学位授与番号	甲第 654 号
学位授与日付	平成 18 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Preventive Effect of Erythropoietin on Cardiac Dysfunction in Doxorubicin-induced Cardiomyopathy
審査委員	(主査) 教授 藤原久義 (副査) 教授 森 秀 樹 教授 清 島 満

### 論文内容の要旨

ドキシソルビシン (DOX) は白血病, 悪性リンパ腫など種々の悪性腫瘍に対して広く臨床使用されている抗癌剤であるが, 副作用としての心毒性のために使用が制限されることが多い。すなわちDOXは非可逆的な心筋細胞の変性をきたし(心筋症), 心不全を誘発することがある。

エリスロポイエチン (EPO) は元来, 赤芽球系細胞の生存, 増殖, 分化に必須な造血系サイトカインであるが, 全身的な防御反応の重要なメディエーターでもあり, EPOならびにEPO受容体 (EPOR) は腎臓, 骨髄のみならず, 脳や心臓などの臓器にもひろく発現している。心疾患においては, 最近EPOが, 心筋梗塞心の心機能を改善し, 心臓の虚血再灌流傷害を軽減することが見出され, その機序として抗アポトーシス作用, 抗酸化作用, 血管増殖作用, すなわち心筋に対する直接保護作用が提唱されている。しかしながら, 現在までEPOのDOXによる心筋症に対する有用性は検討されていない。我々はEPOの投与がDOX心筋症~心不全の有効な治療法になるという仮説をたてた。

#### 対象と方法

対象: 雄の10週齢C57BL6Jマウスを用いた。

方法: DOX (15 mg/kg) をマウスの腹腔内に投与し, 心筋症モデルを作製した。上記モデルにおいてEPO (5000 U/kg) 投与群ならびに非投与群を作製, 2または4週間後に心機能を心臓カテーテル, 心エコーにて比較検討した。マウスを屠殺し, ヘマトクリット, 血清EPO測定, 心臓をHE染色, アポトーシス評価にTUNEL染色, 光学ならびに電子顕微鏡下に病理組織学的に検討した。ウェスタンブロットならびに免疫組織化学的手法を用いて生存シグナル等を検討し, EPOの有効性の機序を調べた。

#### 結果

EPOは DOXによる左心室の拡大と心機能障害を軽減した。EPOはDOXによる心筋細胞の萎縮と変性, 炎症細胞の浸潤, ならびにGATA-4と3種類のサルコメア蛋白MHC, troponin I, desminの発現低下ならびに心筋線維化を軽減した。EPO はDOXによるCOX-2の過発現を抑制した。DOXによるアポトーシスやTNF- $\alpha$  或いはTGF- $\beta$ 1の過剰発現は観察されなかった。EPO はDOXを投与された培養心筋細胞において抗萎縮作用とGATA-4回復作用を示した。EPOはDOXによりダウンレギュレートされたEPO受容体の発現を回復させた。EPO受容体シグナルの下流のメディエーター中ERKの活性化がDOXによって減少したが, EPOはそれを回復した。一方, 心機能障害に陥った慢性の段階でのEPO開始は無効であった。

#### 考察

本研究はDOXによる非虚血性心筋症モデルの心機能障害に対するEPOの有効性を初めて報告した。EPOが

DOXによる心筋細胞の萎縮性変性と心筋線維化を予防することが見出された。したがって、本心筋症モデルでのEPOの有効性のメカニズムは虚血性心疾患におけるそれと全く異なっている。かつ、本研究はEPOの心筋保護効果は造血作用に無関係な直接作用であり、ERK活性化を介することを示した。

#### 結論

本研究はEPOがDOXによる心筋症において保護作用があることを証明した。EPOはDOXによる心筋細胞の萎縮性変性と心筋線維化を予防した。その他、本研究はEPOが既に形成されるDOXによる心機能障害には無効であったことを示した。EPOはDOXによる心筋症において予防的に使用すると臨床的に有用である。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 李 龍虎は、エリスロポイエチンがドキソルビシンによる心筋症のモデルにおいて心保護効果、心不全予防効果を有することを明らかにした。この知見は、臨床応用可能な新しい心不全予防法開発につながるものであり、心臓病学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

---

[主論文公表誌]

Preventive Effect of Erythropoietin on Cardiac Dysfunction in Doxorubicin-induced Cardiomyopathy.  
Circulation 113, 535-543 (2006).